

НЕКЛАССИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D



© Е.А. Пигарова, А.А. Петрушкина

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

Интерес к роли витамина D в организме неуклонно растет со времени его открытия, и всё больше данных свидетельствует не только о необходимости витамина D для нормального развития и поддержания здоровья костной ткани, но и о его вкладе в адекватное функционирование других тканей организма. В связи с этим понимание особенностей метаболизма и физиологической роли витамина D в отдельных тканях представляется важным в связи с возможным вкладом в развитие патологических состояний. Особый интерес представляют интракринные регуляторные системы, связанные с широкой тканевой экспрессией ферментов метаболизма витамина D, а также способы поступления витамина D в клетку и активируемые при этом сигнальные пути. Связь местных эффектов с уровнем витамина D в крови выявляется в экспериментах на животных моделях и в клинических исследованиях; определение значений уровня витамина D, опосредующих его внекостные эффекты, может быть использовано для разработки соответствующих рекомендаций по коррекции уровня витамина D. В данном обзоре обсуждается опосредованное особенностями метаболизма влияние витамина D на иммунную функцию, а также связь витамина D с кожей, нервной системой, сердечно-сосудистой системой, ожирением и сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями, репродуктивной функцией, предотвращением падений и улучшением качества жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Витамин D; дефицит витамина D; витамин D-связывающий белок; витамин D чувствительные элементы; рецептор витамина D.

NON-CLASSICAL EFFECTS OF VITAMIN D

© Ekaterina A. Pigarova, Alexandra A. Petrushkina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Since the discovery of vitamin D, interest in role of vitamin D in human body is consistently growing, and there is increasing evidence that vitamin D is not only essential to bone health but may also be involved in physiology of many other tissues. Thus understanding of its aspects in particular tissues appears to be important because of possible contribution to pathophysiological processes. Intracrine regulatory systems associated with widely expressed vitamin D metabolizing enzymes, ways of cellular intake and signal pathways involved are of particular interest. Association of local effects with vitamin D level in blood is under investigation on animal models as well as in clinical studies; values of vitamin D level that mediate extraskelatal effects should be determined. In this review, we discuss impact of vitamin D on immune function and its association with skin, nervous system, cardiovascular system, obesity and diabetes mellitus, cancer, reproductive function, prevention of falls and quality of life improvement.

KEYWORDS: Vitamin D; vitamin D deficiency; vitamin D-binding protein; vitamin D response element; vitamin D receptor.

ВВЕДЕНИЕ

Фактор, недостаточность которого приводит к развитию рахита, был открыт и назван витамином D около 100 лет назад; на протяжении прошедшего с тех пор времени было получено множество данных, свидетельствующих о том, что это вещество не только необходимо для нормального развития и функционирования костной ткани, но и является гормоном, опосредующим разнообразные эффекты в других тканях организма. В связи с этим значительный интерес представляет подробное изучение физиологической роли витамина D в организме, его значения в функционировании тканей и органов, а также вклада, который вносит изменение его метаболизма в развитие хронических заболеваний, течение и исход беременности. Достижение специфических для отдельных тканей результатов при коррекции уровня витамина D ставит вопрос о возмож-

ной целесообразности проведения профилактических и терапевтических мероприятий при соответствующих состояниях.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА D, РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D, ВИТАМИН D-СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА

Витамин D₃ (колекальциферол) образуется в коже из 7-дегидрохолестерола в два этапа. На первом этапе под действием УФ-излучения (280–320 нм) образуется пре-витамин D₃, который изомеризуется в D₃ в результате термочувствительного, но некаталитического процесса. Витамин D может быть также получен из пищи, растительной (D₂, или эргокальциферол) или животной (D₃). В большинстве продуктов, за исключением жирных сортов рыбы, содержится незначительное количество витамина D.

В процессе метаболизма витамин D подвергается последовательному гидроксированию. Все три основных этапа метаболизма витамина D – 25-, 1 α - и 24-гидроксирование – выполняются цитохром P450-зависимыми оксидазами смешанного действия. Эти ферменты находятся в эндоплазматическом ретикулуме (например, CYP2R1) или в митохондриях (например, CYP27A1, CYP27B1 и CYP24A1).

Первое гидроксирование происходит в положении C25, в результате чего образуется форма, обладающая наибольшим сродством к основному переносчику витамина D и его метаболитов в крови – витамину D-связывающему белку (DBP). По причине большого периода полувыведения 25(OH)D является основным маркером уровня витамина D в крови. 25-гидроксирование и образование 25(OH)D происходит в основном в печени за счет CYP2R1, фермента, экспрессирующегося преимущественно в печени и яичках. Также на уровень 25(OH)D влияет и активность других ферментов, обладающих 25-гидроксировывающей активностью, в частности, CYP27A1, распространенного повсеместно в организме.

В результате второго гидроксирования в положении C1 α , осуществляемого одним ферментом (CYP27B1, или 1 α -гидроксилазой), образуется форма, способная связываться с рецептором витамина D (VDR). Основным источником циркулирующего 1,25(OH)₂D являются почки. В отличие от 25-гидроксилазы печени, почечная 1 α -гидроксилаза регулируется тремя гормонами: паратиреоидный гормон стимулирует ее, тогда как фактор роста фибробластов 23 (FGF23) и сам 1,25(OH)₂D ингибируют [1].

В связи с появлением всё большего количества данных, свидетельствующих об экстраренальной, интракринальной конверсии 25(OH)D в активную форму (1,25(OH)₂D) [2], действие витамина D на организм в большой степени определяется характером экспрессии 1 α -гидроксилазы и VDR в тканях, а данные о системной регуляции экстраренальной 1 α -гидроксилазы носят противоречивый характер.

Процесс 24-гидроксирования, регулирующий реципрокно 1-гидроксированию, также осуществляется одним ферментом, CYP24A1, субстратом для которого могут служить как 25(OH)D, так и 1,25(OH)₂D. Основное биологическое значение 24-гидроксирования, по-видимому, заключается в предотвращении достижения токсической концентрации метаболитов витамина D [1].

Рецептор витамина D традиционно считается ядерным фактором транскрипции, обеспечивающим влияние витамина D на транскрипцию генов, промотеры которых имеют специфические ДНК-последовательности – витамин D-чувствительные элементы. Если с рецептором связывается 6-*s*-транс изомер 1,25(OH)₂D, происходят изменения конформации VDR, способствующие его гетеродимеризации с X-ретиноидным рецептором, связыванию с витамин-D чувствительным элементом ДНК и коактиваторами. Указанным геномным путем регулируется по меньшей мере 11 генов, отвечающих за гомеостаз минерального обмена в костной ткани (остеопонтин, остеокальцин, RANKL и другие; в том числе TRPV6, кальциевый канал, участвующий во всасывании кальция в кишечнике), а также порядка 300 генов, влияющих на клеточный цикл, иммунитет и метаболизм [3].

Инактивация транскрипции VDR может происходить как с привлечением комплексом VDR и X-ретиноидного рецептора корепрессоров и деацетилаз, так и эпигенетическими механизмами с более короткой отрицательной обратной связью [4]; так, например, эпигенетическим деметилированием регулируется продукция 1 α -гидроксилазы [5].

Однако, многие эффекты витамина 1,25(OH)₂D наблюдаются слишком рано для того, чтобы объяснять их изменением транскрипции, и не ингибируются антагонистами лиганда геномного ответа (6-*s*-транс-изомера). Примерами быстрых эффектов являются процесс транскальтахии (быстрая гормональная стимуляция кишечной абсорбции кальция), а также описанные в экспериментах секрета инсулина панкреатическими β -клетками крыс, влияние на скорость миграции человеческих эндотелиальных клеток в культуре, открытие потенциал-зависимых Cl каналов и экзоцитоз в культуре мышечных остеобластов, и открытие быстрых Ca и Cl каналов в культуре мышечных клеток Сертоли [3]. Впоследствии средствами компьютерного моделирования были получены данные, свидетельствующие о том, что VDR имеет альтернативные участки связывания лиганда [6]. Эти быстрые эффекты 1,25(OH)₂D опосредованы связыванием его 6-*s*-цис изомера с локализованным в кавеолах плазматической мембраны VDR [7] или мембранного рецепторного белка – 1,25(OH)₂D мембранассоциированного стероид-связывающего белка быстрого ответа (1,25 D-MARRSBP) [8], что приводит к активации различных цитоплазматических сигнальных путей (PKC или MAP-киназного) и стимулирует экзоцитоз или открытие кальциевых или хлорных каналов.

Наконец, предполагается, что VDR способен взаимодействовать с белками цитоплазмы, будучи несвязанным с 1,25(OH)₂D. В частности, таким образом происходит влияние на сигнальный путь Wnt/ β -катенина. Показано, что VDR, выступая в качестве лиганда для β -катенина, снижает активность последнего как транскрипционного фактора [9], но полученные данные требуют более тщательного исключения участия других лигандов, в том числе метаболитов витамина D, в данных процессах.

Витамин D-связывающий белок (DBP) – α 2-глобулин, являющийся одним из лиганд-специфических переносчиков стероидных гормонов. Метаболиты витамина D могут также связываться с альбумином, так как, несмотря на меньшее сродство к лиганду в сравнении с DBP, концентрация альбумина в сыворотке значительно (~10 раз) превышает концентрацию DBP. Некоторые исследователи выделяют связанный с альбумином и свободный витамин D под общим термином "биодоступный" и отмечают его большую ассоциацию с минеральным обменом по сравнению с общим уровнем витамина D как у здоровых пациентов, так и у пациентов на гемодиализе [10].

В несвязанном виде находится менее 1% витамина D [11]. Предложенная Mendel в 1989 г., справедливая для всех липофильных стероидных гормонов теория свободного гормона, согласно которой действие гормона опосредуется его несвязанной формой, была подвергнута сомнению в связи с открытием мегалина, рецептора DBP на поверхности клеток проксимальных канальцев нефронов, посредством которого осуществляется эндоцитоз комплекса витамина D и DBP. Ряд дру-

гих тканей, в частности, плацента, молочная железа и парашитовидные железы, также экспрессируют и мегалин, и 1 α -гидроксилазу, что позволяет предположить ключевое значение мегалин-опосредованного транспорта в метаболизме витамина D. При активации В-лимфоцитов витамин D также поступает вместе с DBP, но не мегалин-опосредованно. Однако в последнее время получены данные, свидетельствующие о том, что активация клеток иммунной системы, также имеющих 1 α -гидроксилазу (моноцитов, дендритных клеток) более выражена при воздействии свободного 25(OH)D, тем самым подтверждающие теорию свободного гормона [12].

Концентрация DBP в сыворотке крови значительно (до 20 раз) превышает концентрацию метаболитов витамина D, что приводит к тому, что сайты связывания витамина D заняты только у ~5 % циркулирующего DBP [10, 11]. Такой значительный избыток DBP может обеспечивать защиту от токсичности витамина D, позволяя DBP выполнять роль буфера для 25(OH)D, а также может быть связан с дополнительными функциями и физиологическими задачами DBP.

Так, было показано, что DBP является основным компонентом системы, утилизирующей актин – белок цитоскелета и сократительного аппарата мышечных волокон, в большом количестве поступающий в кровеносную систему при массивных повреждениях ткани и клеточной гибели. DBP связывает G-актин и препятствует его реполимеризации внутри сосуда, приводящей к тромбообразованию; образовавшиеся комплексы впоследствии захватываются мембранными рецепторами клеток печени, легких и селезенки и выводятся из кровотока. DBP способен связывать жирные кислоты, но в силу меньшей выраженности этой способности в сравнении с альбумином играет лишь вспомогательную роль в транспорте жирных кислот. При воздействии на DBP гликозилирующих ферментов сыворотки крови (сиалидазы и β -галактозидазы) образуется форма DBP (GcMAF), способная вызывать образование свободных радикалов и активных форм кислорода в макрофагах. Остеокласты, как производные макрофагальной линии, также активируются при действии GcMAF, что приводит к повышению резорбции кости. Предполагается, что влияние гликозилированного DBP на метаболизм костной ткани может быть использовано при остеопетрозе (наследственном заболевании, для которого характерно диффузное уплотнение костей скелета, связанное со сниженной резорбтивной активностью остеокластов) [11]. Кроме того, показана противоопухолевая активность этой формы DBP, клинические исследования проведены для метастатического рака груди, рака простаты, метастатического колоректального рака [13].

Витамин D₂ отличается строением боковой цепи, из-за чего обладает меньшим сродством к DBP, быстрее выводится из кровотока, ограничен в конверсии в 25(OH)D (по крайней мере некоторыми из 25-гидроксилаз) и иначе катаболизируется; однако, аффинность 1,25(OH)₂D₂ к VDR сравнима с аффинностью 1,25(OH)₂D₃ [1].

ВИТАМИН D И КОЖА

В кератиноцитах экспрессируется VDR [14], а также синтезируется 1,25(OH)₂D за счет экспрессии как 25-, так и 1 α -гидроксилазы [15]. В регуляции процессов,

обеспечивающих функционирование эпидермиса, участвуют сигнальные пути, активирующиеся при действии кальция на рецепторы-сенсоры кальция и при связывании 1,25(OH)₂D с VDR кератиноцитов.

Как ядерный рецептор, VDR участвует в замедлении пролиферации и способствует дифференцировке кератиноцитов. Изменяющийся по мере дифференцировки кератиноцитов эпителия профиль экспрессии генов (от кератинов 5, 14 – к кератинам 1, 10, инволюкрину) соответствует различным наборам коактиваторов ядерного рецептора VDR. В пролиферирующих кератиноцитах VDR взаимодействует с комплексом DRIP/Mediator. При дефиците VDR и его наиболее известного коактиватора DRIP 205, а также Med1 и Med21 наблюдается повышение пролиферации кератиноцитов, снижение апоптоза и неправильный набор маркеров дифференцировки [15]. На поверхности кератиноцитов также имеется рецептор-сенсор кальция, который участвует в контроле процесса дифференцировки кератиноцитов за счет имеющегося в эпидермисе градиента кальция [16].

Эти два сигнальных пути также регулируют продукцию гликозилцерамидов, входящих в состав липидного барьера кожи, причем зависимо друг от друга, так как нарушение одного из путей не может быть восполнено за счет другого [17–19]. Еще одним примером взаимной зависимости этих путей является образование комплекса E-кадгерин/катенин, обеспечивающего межклеточную адгезию и участвующего в регуляции дифференцировки кератиноцитов [20].

Помимо антипролиферативного и продифференцирующего действия, антиканцерогенный эффект витамина D на кератиноциты, по некоторым данным, может также быть представлен ускорением репарации ДНК, поврежденной УФ-излучением; VDR увеличивает экспрессию генов, необходимых для репарации, таких как XPC (xeroderma pigmentosum complementation group C) и DDB2 (damage-specific DNA binding protein 2). Также роль в антиканцерогенном эффекте витамина D может играть подавление сигнального пути Hedgehog [21].

В исследованиях на животных моделях был показан эффект VDR по предотвращению рака кожи, вызванного как УФ-излучением, так и химическими веществами; при нарушении сигнального пути рецептора-сенсора кальция и дефекте VDR наблюдался спонтанный процесс образования опухолей [15]. Однако, клинических данных недостаточно для разработки рекомендаций по дополнительной терапии. Результаты мета-анализа показывают отсутствие ассоциации между уровнем 25(OH)D крови и риском развития меланомы, а также в целом более высокий риск развития немеланомных раков кожи при высоких уровнях 25(OH)D крови, хотя данные для этой группы заболеваний довольно разнородны; кроме того, результаты исследований, оценивающих выживаемость, трудно интерпретировать по причине возможного снижения уровня 25(OH)D крови в результате самого процесса туморогенеза [22]. Для оценки возможности улучшения выживаемости больных раком кожи и снижения числа случаев заболевания при терапии препаратами витамина D необходимо проведение крупных клинических исследований.

Еще один важный сигнальный путь – Wnt/ β -катенин – регулирует пролиферацию и дифференцировку

как эпидермальных кератиноцитов, так и кератиноцитов волосяных фолликулов, что определяет циклическую регенерацию волосяных фолликулов. Активация этого сигнального пути приводит к переносу β -катенина в ядро, где он вызывает транскрипцию генов-мишеней.

Связанный с $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ VDR может не только повышать активность β -катенина как транскрипционного фактора в случае генов, имеющих гормончувствительные элементы для обоих факторов транскрипции, что было указано выше, но и снижать экспрессию тех его генов-мишеней, которые связаны с пролиферацией кератиноцитов – *Cyclin D1* и *Gli1*. Этот факт согласуется с тем, что в то же время транскрипция генов, связанных с дифференцировкой кератиноцитов эпителия и волосяных фолликулов (например, *PADI1*), повышается. Предполагается, что регуляция пролиферации и дифференцировки кератиноцитов может осуществляться реципрокным влиянием VDR на транскрипцию генов-мишеней β -катенина [23].

Несвязанный с лигандом VDR иначе влияет на сигнальный путь *Wnt*/ β -катенина. По некоторым данным, взаимодействие его с *LEF1* (*lymphoid enhancer-binding factor-1*) является необходимым для регуляции цикла волосяного фолликула [24]. Это сочетается с клиническими данными: мутации VDR, нарушающие его функционирование как фактора транскрипции, приводят к алопеции, однако мутации, связанные с присоединением $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, не приводят к развитию алопеции, что указывает на лиганд-независимые механизмы регуляции циклической регенерации волосяных фолликулов [25].

Иммуномодулирующее действие витамина D на Т-лимфоциты приводит к снижению синтеза провоспалительных и пролиферирующих интерлейкинов и повышению синтеза противовоспалительных цитокинов, что обуславливает терапевтический эффект витамина D при лечении хронического аутоиммунного заболевания кожи – псориаза. В ряде крупных мультицентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследований была показана эффективность и безопасность топических препаратов витамина D, таких, как кальцитриол, максакальцитол, которые более эффективно, чем топические глюкокортикоиды (бетаметазон) снижали выраженность эритемы, суммарную площадь вовлечения поверхности тела [26]. В мета-анализе Kim и соавт. была показана ассоциация атопического дерматита с низкими уровнями $25(\text{OH})\text{D}$, особенно у педиатрических пациентов, а также снижение индексов оценки тяжести SCORAD и EASI при приеме препаратов витамина D [27]. Возможности применения препаратов витамина D в лечении других заболеваний кожи менее ясны. У пациентов с ихтиозом – патологическим состоянием, сопровождающимся нарушением кератинизации, часто наблюдаются очень низкие уровни витамина D и рахит, однако терапия препаратами $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ не приводила к улучшению течения заболевания, в связи с чем предполагается, что дефицит витамина D является следствием ихтиоза [28].

ВИТАМИН D И ИММУННАЯ ФУНКЦИЯ

В последние десятилетия значительно возрос интерес к роли витамина D в регуляции иммунитета. Успешное применение пероральных препаратов витамина D

при лечении кожной формы туберкулеза, а также других микобактериальных инфекций, было описано еще в 40-е годы XX века. Впоследствии были показаны механизмы витамин D-опосредованных антибактериальных ответов моноцитов. Распознавание консервативных структур микобактерии рецепторами TLR2/1 вызывает экспрессию 1α -гидроксилазы и VDR. Полученная интракринная система обеспечивает синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, который связывается с VDR и становится фактором регуляции транскрипции. Основные ответы включают индукцию синтеза антибактериального кателицидина и β -дефензина 2, а также активацию аутофагии; супрессию железо-регулирующего гепсидина, регуляцию экспрессии TLR по обратной связи, индукцию экспрессии NOD2. В случае некоторых ответов (например, индукции β -дефензина 2) интракринная система витамина D действует совместно с дополнительными иммунными сигналами (связывание MDP с NOD2, воздействие ИЛ-1) за счет сигнального пути NF- κ B [29].

В отличие от моноцитарно-макрофагальной системы, основной функцией интракринного витамина D в дендритных клетках является регуляция созревания клеток и способности представлять антиген Т-клеткам. По мере того, как происходит дифференцировка дендритных клеток из предшественников в зрелые антигенпрезентирующие клетки, в них наблюдается повышение экспрессии CYP27B1, но в то же время реципрокное снижение экспрессии VDR, что свидетельствует о снижении ответа на $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и утилизации паракринной системы витамина D по мере созревания дендритных клеток. Однако, синтез активного $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в зрелых дендритных клетках препятствует полному обретению антигенпрезентирующей функции, вероятно, с целью предотвращения избыточных и нежелательных иммунных процессов. Этот эффект заключается в снижении синтеза необходимых для активации Т-лимфоцитов ИЛ-12 и костимулирующих молекул (таких, как CD40), как за счет геномного действия VDR, так и за счет нарушения сигнального пути NF- κ B [30].

Влияние витамина D на приобретенный иммунитет рассматривается преимущественно в связи с его способностью влиять на пролиферацию и фенотип Т-клеток. *In vitro* $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ изменяет цитокиновый профиль Т-лимфоцитов, способствуя развитию гуморального иммунного ответа: ингибирует экспрессию цитокинов Th1, увеличивая экспрессию цитокинов Th2. Витамин D может также влиять на приобретенный иммунитет, стимулируя образование регуляторных Т-клеток (Treg). На животных моделях при воздействии $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ показано снижение экспрессии Th17-клетками провоспалительного цитокина ИЛ-17, участвующего в развитии аутоиммунных процессов. Также отмечена связь между витамином D и подтипом CD8+ Т-клеток, CD8 $\alpha\alpha$, не являющимися цитотоксическими и, возможно, участвующими в подавлении воспаления в желудочно-кишечном тракте. В животных моделях, нокаутированных по гену VDR, снижается экспрессия хемокинового рецептора CCR9 в Т-клетках, что препятствует реализации эффекта возвращения («хоумингу») в желудочно-кишечном тракте, вследствие чего наблюдается сниженное количество CD8 $\alpha\alpha$ клеток. Метаболиты витамина D, вероятно, могут влиять на «хоуминг» Т-клеток и в других тканях [29].

На В-лимфоциты $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ оказывает как прямое, так и опосредованное влияние за счет регуляции функции других иммунных клеток. В экспериментах *in vitro* при воздействии $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ отмечено снижение образования плазмоцитов, а также секреции IgG и IgM, образования В-клеток памяти [31].

Центральное место в спектре иммуномодулирующей активности $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ занимает влияние на сигнальные пути рецептора глюкокортикоидов, транскрипционного фактора NF- κ B, NFAT, SMAD. Оно осуществляется за счет конкурентного связывания и перекрестных взаимодействий с сигнальным путем VDR на различных уровнях, включая уровень промотера генов-мишеней. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ вызывает экспрессию MKP1, которая дефосфорилирует и инактивирует p38 MAP-киназу, активирующую провоспалительным стимулом и вызывающую экспрессию множества провоспалительных белков, таких как ИЛ-6 и ФНО α . Глюкокортикоиды также вызывают экспрессию MKP1, это действие усиливается $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ за счет повышения экспрессии коактиватора транскрипции Med14. Активированный и гетеродимеризованный VDR ингибирует сигнальный путь NF- κ B, либо повышая синтез I κ B, либо препятствуя связыванию NF- κ B с ДНК, а также сигнальный путь NFAT за счет связывания с его чувствительными элементами ДНК [32].

С учетом возможности витамина D влиять на иммунные процессы исследуется связь «статуса витамина D», в том числе его уровня в детском возрасте, а также материнского уровня, с развитием хронических воспалительных заболеваний, среди которых астма, атеросклероз и аутоиммунные заболевания. Многие исследования показывают более высокую распространенность дефицита витамина D у болеющих астмой детей, хотя некоторые исследователи не отмечают корреляции. Как уже упоминалось, витамин D обладает способностью усиливать действие глюкокортикоидов, что подтверждается тем, что рядом исследователей отмечается связь между низким уровнем витамина D и плохой контролируемостью заболевания, более высокой требуемой дозой кортикостероидов или даже резистентностью к терапии [32].

Некоторые исследования связывают дефицит витамина D с более высокой подверженностью инфекционным заболеваниям верхних дыхательных путей, и рассматривают прием витамина D как потенциальную профилактическую меру. Имеются данные, поддерживающие возможную роль дефицита витамина D в развитии туберкулеза у детей, рецидивирующего острого среднего отита и тяжелого бронхита, тогда как связь с рецидивирующим фаринго-тонзиллитом, острым риносинуситом и внебольничной пневмонией требует подтверждения [33]. Мета-анализы проведенных РКИ указывают на снижение заболеваемости туберкулезом и ОРВИ при приеме препаратов витамина D среди взрослых, особенно при ежедневных режимах приема и среди лиц с низкими уровнями $25(\text{OH})\text{D}$ [34,35].

С дефицитом витамина D также связывают развитие тяжелых аутоиммунных заболеваний, таких как ревматические болезни и сахарный диабет 1 типа.

Мета-анализы наблюдательных исследований показывают обратную связь уровня витамина с риском развития ревматоидного артрита и тяжестью заболевания. Эксперименты *in vitro* показали более высокую чувстви-

тельность к воздействию витамина D с развитием противовоспалительного эффекта у макрофагов, полученных от пациентов с ревматоидным артритом, по сравнению со здоровыми донорами. Однако не так много контролируемых исследований показали положительный эффект от дополнения терапии ревматоидного артрита препаратами витамина D [32].

Иммуномодулирующая роль $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в развитии сахарного диабета 1 типа связана с экспрессией VDR в антигенпрезентирующих клетках, активированных Т-клетках и β -клетках панкреатических островков. На уровне панкреатических островков $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ снижает экспрессию провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-6), а также MHC 1 класса, что препятствует разрушению β -клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами. На уровне иммунной системы $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ препятствует созреванию антигенпрезентирующих клеток, оказывает проапоптотическое действие на дендритные клетки, в результате чего нарушается инициация иммунного ответа. С другой стороны, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ предотвращает цитокин-индуцированный апоптоз β -клеток за счет повышения экспрессии протеина A20, снижающего продукцию NO [36]. Также в крупном мета-анализе показана роль полиморфизма гена VDR, более высокий риск развития сахарного диабета 1 типа отмечен у носителей аллеля BsmI [37].

Большое количество исследований «случай-контроль» и когортных исследований (EURODIAB, Stene и соавт., DAISY, ABIS и другие) показали положительный эффект от приема витамина D и даже высокого потребления его с пищей в течение беременности, детства и юношества, на риск развития сахарного диабета 1 типа. Кроме того, показано улучшение контроля гликемии и уменьшение необходимых доз инсулина при присоединении к инсулинотерапии кальцитриола. Однако для формулировки рекомендаций необходимо проведение РКИ с длительным периодом наблюдения [36].

В одном мета-анализе была показана ассоциация низких уровней $25(\text{OH})\text{D}$ с наличием аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [38]; в другом исследовании при ежедневном приеме витамина D пациентами с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и дефицитом витамина D наблюдалось снижение титра антител к тиреоидной пероксидазе и к тиреоглобулину, что указывало на снижение активности процесса [39].

Несмотря на то, что опубликованы мета-анализы, указывающие на более низкие уровни $25(\text{OH})\text{D}$ у пациентов с болезнью Крона, а также у пациентов с более тяжелым течением заболевания [40], связь развития воспалительных заболеваний кишечника с недостаточным уровнем витамина D подвергается сомнению в связи с меньшим пребыванием на солнце больных людей. Связь коррекции уровня $25(\text{OH})\text{D}$ со снижением уровня активности болезни Крона показана в пилотном исследовании, включившем небольшое количество пациентов [41].

ВИТАМИН D И НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Рассеянный склероз — хроническое демиелинизирующее расстройство, поражающее ЦНС. Предполагается, что его развитие обусловлено совокупностью различных факторов риска — генетических и связанных с окружающей средой, как, например, играющая триггерную роль

вирусная инфекция. Вклад витамина D как возможного фактора обсуждается довольно давно в связи с более высокой заболеваемостью в более высоких широтах и наличием широтного градиента в распространенности рассеянного склероза, что подтверждают результаты мета-анализа [42]; позже было показано, что низкий уровень витамина D является независимым от пребывания на солнце фактором риска развития рассеянного склероза [43], однако в ряде проведенных РКИ не было показано улучшения течения заболевания при оценке шкалы EDSS при дополнительном приеме препаратов витамина D [44]. Связь дефицита витамина D с течением заболевания после его манифестации оспаривается в связи тем, что больные люди в целом меньше времени подвергаются воздействию солнечного света, проводят значительную часть времени в больницах. Тем не менее, некоторые исследователи показывают положительный эффект от коррекции уровня витамина D при лечении заболевания, причем более выраженный у лиц женского пола [32].

Аутизм – расстройство, при котором часто наблюдаются отклонения в нейротрансмиттерной системе, особенно повышенный уровень серотонина вне ЦНС и его низкий уровень в ЦНС. Имеются свидетельства того, что витамин D активирует транскрипцию гена триптофангидроксилазы 2 – фермента, участвующего в синтезе серотонина в ЦНС. Экспрессия этого гена значительно увеличивается при действии эстрогена, что сочетается с половой структурой заболеваемости: состояние в 5 раз больше распространено среди мужского пола. Витамин D также подавляет транскрипцию гена триптофангидроксилазы 1 в тканях за пределами гематоэнцефалического барьера. Кроме того, обнаружены витамин D-чувствительные элементы, активирующие транскрипцию гена предшественника окситоцина, а также генов рецепторов окситоцина и вазопрессина – гормонов, уровень которых часто снижен при аутизме. Предполагается, что дополнительная терапия витамином D и триптофаном может быть использована для предотвращения развития аутизма и для коррекции симптомов развившегося расстройства [45].

В патогенезе депрессии рассматривается участие воспалительных процессов в нервной ткани. Несмотря на то, что множество исследований отмечает отсутствие эффекта от приема препаратов витамина D на течение депрессии, в исследованиях, рассматривающих связь сниженного уровня витамина D и развития депрессии, показано улучшение клинического течения депрессии при нормализации уровня витамина D, отмеченном в большинстве случаев при дозировке ≥ 800 МЕ/день [46].

ВИТАМИН D И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Данные экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований предполагают связь метаболизма витамина D с функцией сосудов и состоянием сердечно-сосудистой системы, включая развитие и прогрессирование атеросклероза.

В экспериментах витамин D снижает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у животных и у людей. Механизмы, показанные в экспериментах

in vitro, использующих клеточную модель юктагломерулярного аппарата, включают снижение витамином D экспрессии гена ренина за счет имеющегося витамин D-зависимого элемента в промотере гена ренина, а также снижение экспрессии ангиотензиногена вследствие нарушения сигнального пути NF- κ B. Эти результаты подтверждаются клиническими данными, свидетельствующими о более высокой активности ренина и ангиотензина II плазмы крови при сниженном уровне витамина D. Кроме того, предполагается, что повышение активности ренина при дефиците витамина D может быть вызвано повышенным уровнем ПТГ.

Влияние витамина D на функцию эндотелия представлено защитными эффектами. В результате воздействия витамина D подавляется субъединица p22 НАДФН-оксидазы и улучшается димеризация эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), что способствует синтезу NO и снижает образование активных форм кислорода. Блокируя сигнальный путь NF- κ B, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ снижает экспрессию провоспалительных цитокинов ИЛ-6, -8, RANTES (хемокина, выделяемого активированными Т-лимфоцитами), молекул клеточной адгезии ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 и E-селектина. Также за счет снижения экспрессии циклооксигеназы-2 и повышения экспрессии 15-гидроксипростагландин-дегидрогеназы – фермента, инициирующего катаболизм простагландинов, снижается уровень простагландинов. Кроме того, имеются быстрые механизмы влияния на тонус сосудов, заключающиеся в снижении поступающего в клетки эндотелия кальция.

Данные о роли витамина D в процессе кальцификации сосудистой стенки противоречивы. Некоторые описанные механизмы предполагают кальцификацию гладкомышечных клеток сосудов при воздействии $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, среди которых осуществляемые посредством VDR повышение поступления кальция в гладкомышечные клетки сосудов, нарушение сигнальных путей рецептора ПТГ и ПТГ-подобного белка, снижение экспрессии фетуина-А. С другой стороны, активация VDR вызывает и протективные эффекты, такие как повышение экспрессии матричного G1A-белка и остеопонтина в гладкомышечных клетках, которые являются мощными ингибиторами кальцификации сосудов [47].

Механизмы влияния витамина D на метаболизм липидов мало изучены. Хотя наблюдательные исследования отмечают более высокие уровни аполипопротеина A1 при более высоком уровне витамина D, и пробные исследования, использующие для коррекции уровня витамина D высокие дозы витамина D (20 000 – 40 000 МЕ/день), также отмечают положительную связь, лабораторные исследования показывают подавление секреции аполипопротеина A1 при воздействии $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [48].

Данные о связи уровня витамина D с сердечно-сосудистыми рисками весьма неоднозначны. Крупные наблюдательные исследования (NHANES III и Фрамингемское исследование) предполагают более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний при дефиците витамина D, однако этим данным противоречат результаты интервенционных исследований. Крупные интервенционные исследования RECORD и Woman's Health Initiative не показали соответственно снижения сердечно-сосудистой смертности и улучшения комбинированной конечной точки MACE (сердечно-сосудистая смерть,

нелетальный инфаркт миокарда, нелетальный инсульт), однако в них использовались низкие дозы витамина D (800 и 400 МЕ соответственно); в исследовании, использовавшем высокие дозы для коррекции уровня витамина D (100 000 МЕ раз в 4 месяца, с продолжительностью исследования до 5 лет) не было показано снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, однако нужно отметить, что физиологические концентрации всё же не были достигнуты, несмотря на использование высоких доз [47]. В результате мета-анализа 51 исследования, в ходе которых проводились мероприятия по повышению уровня витамина D, снижение риска инфаркта миокарда и инсульта, влияние на артериальное давление и улучшение липидного профиля оказались незначительными [49], однако дизайн включенных исследований был очень гетерогенный, и большинство из них имели малую продолжительность. В скором времени должно завершиться крупное исследование VITAL, оценивающее отдаленные эффекты приема высоких доз витамина D (2 000 МЕ в день) в отношении предотвращения развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Мета-анализы указывают на отсутствие влияния приема витамина D на артериальное давление [50], артериальную жесткость [51,52] и эндотелиальную функцию [53]. На потенциальную пользу в отношении сердечно-сосудистой системы от приема высоких доз витамина D указывают данные ряда исследований; так, данные Zaleski и соавт. [54] показали, что эффект от приема витамина D в отношении маркеров артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции наблюдался только при приеме высоких доз, однако не был ассоциирован с повышением уровня 25(OH)D. Al Mheid и соавт. было показано улучшение показателей артериальной жесткости и эндотелиальной функции после нормализации уровня витамина D (выше 30 нг/дл) у практически здоровых людей [55]. В исследовании VINDICATE было показано, что прием высоких доз витамина D (4 000 МЕ в день) в течение года не улучшал результаты теста с шестиминутной ходьбой, однако значительно улучшал структурные и функциональные показатели левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью и дефицитом витамина D [56].

Хроническая болезнь почек (ХБП) рассматривается как фактор риска развития дефицита витамина D. На ранних стадиях ХБП для компенсации связанной с уменьшением количества нефронов задержки фосфора повышается секреция остеоцитами фактора роста фибробластов 23 (FGF23). Этот белок ингибирует экспрессию почечной 1 α -гидроксилазы, в результате чего в дальнейшем, на более поздних стадиях болезни снижается концентрация 1,25(OH)₂D сыворотки крови и развивается вторичный гиперпаратиреоз. Все большее количество исследований отмечает, что прогрессия ХБП и риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в большей степени связаны с повышением уровня FGF23, чем со сниженным уровнем 25(OH)D. В условиях уже имеющегося дефицита витамина D и повышенного уровня ПТГ значительного повышения уровня FGF23 не происходит, избыток фосфатов выводится за счет действия ПТГ. Прием витамина D у больных ХБП может повышать его концентрацию в сыворотке крови и снижать уровень ПТГ, в связи с чем показано на всех стадиях за-

болевания, однако не влияет на уровень FGF23, не связывается с улучшением исхода заболевания в большинстве исследований [57].

СВЯЗЬ ВИТАМИНА D С ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Учитывая плеiotропное действие витамина D, предполагается участие дефицита витамина D в развитии двух главных патофизиологических процессов, лежащих в основе сахарного диабета 2 типа – инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток.

Множество наблюдательных исследований показывают стойкую связь низких уровней 25(OH)D с диабетом, предиабетом, метаболическим синдромом, ожирением, однако эти исследования не отражают причинно-следственной связи, временных отношений между развитием указанных состояний, участия искажающих факторов. В РКИ прием витамина D не снижал риск развития диабета, в том числе среди лиц с повышенным риском, однако у лиц с манифестным диабетом 2 типа некоторые исследования показывают положительное влияние приема витамина D, особенно совместно с кальцием, на контроль гликемии и уровень инсулинорезистентности [58].

ВИТАМИН D И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Наиболее хорошо исследованное свойство витамина D, имеющее противоопухолевое значение – подавление роста пролиферирующих эпителиальных клеток, которое отмечено в опухолевых клетках кожи, ободочной кишки, молочной железы и простаты. Лежащие в основе этого свойства механизмы варьируют от остановки клеточного цикла и предотвращения пролиферации клеток до индукции апоптоза и активации или подавления синтеза молекул клеточной адгезии и факторов роста, способствующих «хоумингу» клеток и образованию метастазов [59]. Через сигнальный путь VDR осуществляется действие 1,25(OH)₂D на геном, изменение экспрессии генов, контролирующих клеточный цикл и рост клеток, в результате чего останавливается клеточный цикл и опухолевый рост. Также 1,25(OH)₂D может влиять на скорость роста клеток непрямым путем, взаимодействуя с факторами роста, которые стимулируют пролиферацию, или повышая продукцию тех факторов роста, которые способствуют дифференцировке клеток. Эти не прямые действия включают повышение синтеза белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста белка 3 (IGFBP3) и подавление вызванного инсулиноподобным фактором роста (IGF) клеточного роста, повышение синтеза антипролиферативного трансформирующего фактора роста β (TGF β). Также остановка клеточного роста может быть вызвана нарушением функции β -катенина, конечного посредника сигнального пути Wnt. В цитоплазме β -катенин обычно связан с инактивирующим белком APC (adenomatous polyposis coli), а при активации сигнального пути Wnt происходит его высвобождение, перемещение в ядро, связывание с транскрипционным фактором 4 на ДНК и активация транскрипции генов, продукты которых контролируют пролиферацию (например, с-Мус и циклина D1) [60]. Нарушение сигнального пути Wnt может быть связано с двумя механизмами. Во-первых,

при действии $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ активируется сигнальный путь VDR и повышается экспрессия E-кадгерина, мембранного белка, участвующего в межклеточной адгезии, который способен связывать β -катенин в цитоплазме и препятствовать его накоплению в ядре; также происходит повышение других антагонистов сигнального пути Wnt, например, DKK-1. Другой механизм описан Shah и соавт. и заключается в прямом взаимодействии между VDR и β -катенином – связывании AF-2-домена VDR с C-концом β -катенина [59].

В ряде исследований на клеточной культуре показано, что воздействие $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ может индуцировать апоптоз вследствие изменения транскрипции различных про- и антиапоптотических генов и аутофагию вследствие повышения активности проаутофагического белка беклин-1, повышения взаимодействия беклина-1 с фосфатидилинозитол-3-киназой, подавления активности антиаутофагического белка mTOR. Однако аутофагия чаще всего рассматривается с точки зрения тактики выживания клеток при стрессе (голодании, окислительных условиях), и положительная роль этого процесса в предотвращении опухолеобразования оспаривается [59].

Также при воздействии витамина D повышается экспрессия ферментов, участвующих в антиоксидантной защитной системе, таких как тиоредоксинредуктаза 1 – белок, поддерживающий антиоксидант тиоредоксин в восстановленном состоянии, супероксиддисмутаза 1 и 2, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа – фермент, поддерживающий уровень восстановленного глутатиона в клетке, NFE2L1 – транскрипционный фактор, контролирующей экспрессию генов многих антиоксидантных ферментных систем; повышается экспрессия GADD45a, фактора остановки роста и репарации ДНК; подавляется синтез простагландинов [60].

Результаты наблюдательных исследований показывают наибольшую связь между сниженным уровнем витамина D и развитием колоректального рака, данные относительно раков других локализаций, в том числе молочной железы, простаты и общей заболеваемости раком, имеют меньшую доказательную силу [61]. Хотя некоторые РКИ показали положительный эффект, заключающийся в снижении числа случаев заболевания, при моделировании многих исследований допускаются неточности: использовались очень низкие дозы витамина D (400–1100 МЕ/день), недостаточные для достижения внеклеточных эффектов; не учитывается искажающий эффект входящего в состав терапии кальция, для которого также известна способность снижать риск развития рака, а также возможное поступление витамина D из других источников [59]. Кроме того, ограниченный положительный эффект от терапии $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ может быть связан с повышением экспрессии CYP24A1 в опухолях, что приводит к быстрой локальной инактивации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. В качестве возможной стратегии, повышающей эффективность витамина D, рассматривается применение препаратов, ингибирующих CYP24A1. Однако действие неселективных ингибиторов, таких как кетоконазол, слишком широкое, блокада ими других ферментов семейства P450, в частности CYP27B1, ограничивает возможность их использования в данном контексте. Селективные препараты находятся в разработке, применимость этого подхода поддерживается рядом доклинических испытаний [62].

ВИТАМИН D И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ

Действие витамина D связывают с мужской и женской репродуктивной функцией на различных уровнях. Точная роль локально синтезированного в репродуктивных тканях $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ не вполне определена, но может включать эффекты, влияющие на развитие фолликулов и созревание матки. Более широкая экспрессия VDR и CYP24A1 в сперматозоидах здоровых мужчин и повышение связывания с яйцеклеткой при воздействии $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ только сперматозоидов высокого качества, выделенных путем центрифугирования в градиенте плотности, указывают на то, что сперматозоиды высокого качества в большей степени чувствительны к $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – то есть, активная форма витамина D, вероятно, может способствовать оплодотворению сперматозоидов со способностью к ответу на её воздействие. Роль CYP24A1 при этом может заключаться во временном снижении воздействия $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на время прохождения через женские половые пути; при достижении яйцеклетки опосредованная VDR стимуляция возобновляется [63].

В развитии бесплодия может вносить вклад DBP как фактор, связанный с эндометриозом [64]. Как уже указывалось, DBP является предшественником мощного фактора, активирующего скавенджер-функцию макрофагов без сопутствующей инициации воспалительного ответа (GcMAF). DBP, кодируемый аллелем Gc2, в наименьшей степени способен к гликозилированию, необходимому для образования GcMAF. В связи с этим у женщин с данным вариантом гена DBP снижена фагоцитирующая активность макрофагов, что может способствовать имплантации эндометриоидной ткани в брюшной полости и развитию эндометриоза [65]. У женщин с эндометриозом отмечены более высокие уровни макрофагов и цитокинов (ИЛ-1 β , эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) и ФНО- α) в перитонеальной жидкости [65], а также значительно более высокая концентрация в моче DBP, скорректированного по креатинину [66]. Хотя последний показатель имеет ограниченную диагностическую ценность (чувствительность 58%, специфичность 76%) [66], эти данные подтверждают участие DBP в патогенезе эндометриоза.

Систематические обзоры указывают на более низкие уровни $25(\text{OH})\text{D}$ у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) [67] и на обратную связь между уровнем $25(\text{OH})\text{D}$ крови и выраженностью метаболических нарушений у женщин с СПКЯ [68,69]. Мета-анализы РКИ указывают на наличие положительного эффекта от приема витамина D на развитие фолликулов и характеристики менструального цикла [70], однако не показывают улучшения метаболических нарушений [68]. При ретроспективном анализе РКИ уровень $25(\text{OH})\text{D}$ являлся независимым предиктором успешной индукции овуляции у бесплодных женщин с СПКЯ [71].

В таблице 1 представлен перечень клинических проблем, возникновение которых связывают с недостаточным уровнем витамина D у матери во время беременности.

Во время беременности происходят значительные изменения в уровнях кальцитриола и DBP сыворотки крови, а также уровня VDR в плаценте. Помимо увеличения

Таблица 1. Возможные клинические исходы, связанные с дефицитом витамина D на разных этапах развития (по [72])

Этап развития	Последствия для здоровья
Прегавидарный	Бесплодие и неудачные попытки оплодотворения in vitro Снижение активации системы врожденного иммунитета в плаценте
Беременность	Повышенный риск гестационного диабета и преэклампсии Задержка развития легочной ткани плода и образования сурфактанта Задержка развития костной ткани плода
Перинатальный	Повышенный риск кесарева сечения Малый вес при рождении Недостаточная минерализация костной ткани и дефекты развития костей при рождении
Детство	Деформации скелета и повышенный риск переломов Задержка роста Рахит Повышенный риск развития инфекций дыхательных путей; синдрома бронхообструкции и астмы, сахарного диабета 1 типа, нарушений центральной нервной системы

абсорбции Ca в кишечнике и регуляции плацентарного транспорта Ca, биологические эффекты $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ связаны с регуляцией иммунного ответа в плаценте. Во время беременности активность CYP27B1 в плаценте не сопровождается соответствующей катаболической активностью CYP24A1, что является специфичным для плаценты и не отмечено в соматических тканях. Таким образом, идет максимальный синтез активного $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на границе мать-плод. Локально синтезированный $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ выступает как иммуномодулятор, поддерживая нормальный иммунный ответ в плаценте. С интракринной продукцией $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ также связан антибактериальный ответ, который включает регуляцию транскрипции антимикробных белков моноцитов, кателицидина и β -дефензина 2, проаутофагических белков. В свете потенциальных антибактериальных возможностей витамина D возникает предположение, что локальная конверсия его в активную форму предотвращает или минимизирует инфекцию как во влагалище, так и в плаценте [64].

Данные мета-анализов указывают на связь низких уровней $25(\text{OH})\text{D}$ во время беременности с повышенным риском преждевременных родов, который снижается при приеме препаратов витамина D [73], гестационного сахарного диабета [74], бактериального вагиноза, а также с низкой массой плода для данного гестационного возраста и более низкой массой ребенка при рождении [75,76]. При обследовании 800 беременных женщин, проживающих в г. Санкт-Петербург и Ленинградской области, недостаточность и дефицит витамина D встречался у 100% женщин с бесплодием, у пациенток с невынашиванием беременности дефицит и недостаточность витамина D наблюдался в 6 раз чаще, у беременных с преэклампсией в 5 раз чаще наблюдался низкий уровень витамина D; при физиологической протекающей беременности недостаточность витамина D выявлена лишь у 18,5% женщин, дефицит витамина D выявлен не был [77]. Результаты опубликованного недавно первого РКИ, в котором исследовалось влияние приема витамина D во время беременности на массу костной ткани ребенка (MAVIDOS) показали, что при приеме 1000 МЕ колекальциферола

во время беременности в целом не наблюдалось увеличение массы костной ткани в сравнении с плацебо, но у родившихся в зимнее время детей было отмечено увеличение МПК почти на 10%; была также показана эффективность и безопасность приема 1000 МЕ колекальциферола для восполнения дефицита витамина D у беременных женщин [78]. Материнский дефицит витамина D также связывают с нарушением развития легочной ткани и иммунной системы плода, детскими заболеваниями, такими как астма и инфекции верхних дыхательных путей, и даже с влиянием на заболевания взрослого возраста, такими как остеопороз, нарушение развития мозга и психического развития, то есть так называемым «программированием плода», однако данные в поддержку этой гипотетической роли преимущественно эпидемиологические [64].

ВИТАМИН D И ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ПАДЕНИЙ, УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

У пациентов с остеопенией – состоянием, характеризующимся недостаточной минерализацией костной ткани и сопровождающимся в большинстве случаев значительным дефицитом витамина D, – описаны выраженные морфологические изменения скелетной мускулатуры. Основное описываемое изменение – атрофия быстрых мышечных волокон (типа 2); в некоторых случаях отмечена жировая инфильтрация мышечной ткани и разобщение взаимодействия мышечных волокон. Эти изменения являются обратимыми, и прием высоких доз витамина D эффективно купирует симптомы остеопении, такие как мышечная слабость и боль, а также нормализует уровни кальция и фосфора сыворотки крови, однако только по достижении нормального уровня $25(\text{OH})\text{D}$. Интересно, что дополнительная терапия витамином D приводит к улучшению окислительной способности мышечной ткани – после лечения описано повышение активности сукцинатдегидрогеназы и общей фосфорилазной активности, тогда как активность лактатдегидрогеназы, маркера анаэробного метаболизма, оставалась неизменной [79].

Тяжелый дефицит витамина D (концентрация 25(OH)D в сыворотке крови <10 нг/мл или 25 нмоль/л) часто сопровождается выраженной мышечной слабостью, которая отвечает на лечение препаратами витамина D, однако миопатия является неспецифичной. Также симптомы проксимальной мышечной слабости корректируются при приеме колекальциферола [61].

Хотя в недавних исследованиях, использовавших иммуногистохимию с высокоспецифичными антителами, предполагается, что VDR не экспрессируется в скелетной, сердечной и гладкой мускулатуре [80], во множестве более ранних, а также в недавних исследованиях показано наличие VDR в птичьей, мышиной и человеческой мышечной ткани с использованием иммуногистохимии (в том числе с высокоспецифичными антителами), Вестерн-блота и определения мРНК в ПЦР [81]. Предполагается, что VDR экспрессируется в очень низких количествах в покоящихся мышцах, а активация экспрессии происходит в определенных условиях, например, при стрессе. Исследование на моделях, использующих животных различного возраста, предполагает изменение экспрессии с возрастом и различную роль VDR в развивающейся и зрелой мышечной ткани [81]; при воздействии витамина D показано повышение экспрессии VDR в мышечной ткани человека [82], а также быстрые, нетранскрипционные эффекты в мышиной скелетной мускулатуре [83]. Предстоит определить, вызваны ли эффекты витамина D напрямую активацией VDR или опосредованы изменениями абсорбции кальция, влияющими на секрецию ПТГ и на внутриклеточные уровни кальция [61].

В целом, данные наблюдательных исследований предполагают, что уровни 25(OH)D ниже 20 нг/мл, соответствующие дефициту витамина D, ассоциированы

с большей частотой переломов и повышают риск падения у пожилых. Однако, интерпретация результатов затруднена вследствие гетерогенности среди включенных в исследование лиц по потреблению кальция, по основному оцениваемому результату, а также в связи с различием методик, используемых для измерения 25(OH)D сыворотки крови. Эффект от дополнительной терапии препаратами витамина D, заключающийся в увеличении мышечной силы, предотвращении падений и снижении частоты переломов, более выражен у пожилых, и был отмечен в основном в исследованиях, использующих витамин D совместно с кальцием [84]. Оптимальный режим приема витамина D для коррекции мышечной слабости пока не разработан [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Плейотропное действие витамина D на ткани организма вызывает значительный интерес в связи с возможной ролью его метаболизма в развитии патологических состояний и заболеваний [85,86]. Однако, необходимые для достижения внекостных эффектов значения концентрации 25(OH)D в сыворотке крови могут не совпадать со значениями, достаточными для достижения классических эффектов, в связи с чем в случаях доказанного вклада недостаточного уровня витамина D их следует определять в рамках разработки соответствующих терапевтических мероприятий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Bikle Daniel D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & Biology*. 2014;21(3):319-329. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
- Hewison M, Burke F, Evans KN, et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in human health and disease. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2007;103(3-5):316-321. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.078.
- Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH)₂vitamin D3: Genomic and non-genomic mechanisms. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;25(4):543-559. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.010.
- Ryan JW, Anderson PH, Morris HA. Pleiotropic activities of vitamin D receptors – adequate activation for multiple health outcomes. *The Clinical biochemist. Reviews*. 2015;36(2):53-61. 4504155.
- Seth-Vollenweider T, Joshi S, Dhawan P, et al. Novel mechanism of negative regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced 25-hydroxyvitamin D3 24-Hydroxylase (Cyp24a1) transcription. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(49):33958-33970. doi: 10.1074/jbc.M114.583302.
- Mizwicki MT, Norman AW. The vitamin D sterol-vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Science Signaling*. 2009;2(75):re4-re4. doi: 10.1126/scisignal.275re4.
- Huhtakangas JA, Olivera CJ, Bishop JE, et al. The vitamin D receptor is present in caveolae-enriched plasma membranes and binds 1 α ,25(OH)₂-vitamin D3 in vivo and in vitro. *Molecular Endocrinology*. 2004;18(11):2660-2671. doi: 10.1210/me.2004-0116.
- Nemere I, Safford SE, Rohe B, et al. Identification and characterization of 1,25D3-membrane-associated rapid response, steroid (1,25D3-MARRS) binding protein. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2004;89-90:281-285. doi: 10.1016/j.jsbmb.2004.03.031.
- Pálmer HG, González-Sancho JM, Espada J, et al. Vitamin D3 promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of β -catenin signaling. *The Journal of Cell Biology*. 2001;154(2):369-388. doi: 10.1083/jcb.200102028.
- Bhan I, Powe CE, Berg AH, et al. Bioavailable vitamin D is more tightly linked to mineral metabolism than total vitamin D in incident hemodialysis patients. *Kidney International*. 2012;82(1):84-89. doi: 10.1038/ki.2012.19.
- Delanghe JR, Speeckaert R, Speeckaert MM. Behind the scenes of vitamin D binding protein: More than vitamin D binding. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;29(5):773-786. doi: 10.1016/j.beem.2015.06.006.
- Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, et al. Vitamin D and DBP: The free hormone hypothesis revisited. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2014;144:132-137. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.012.
- Kuchiike D, Uto Y, Mukai H, et al. Degalactosylated/desialylated human serum containing GcMAF induces macrophage phagocytic activity and in vivo antitumor activity. *Anticancer research*. 2013;33(7):2881-2885.
- Bikle DD, Pillai S. Vitamin D, calcium, and epidermal differentiation. *Endocrine Reviews*. 1993;14(1):3-19. doi: 10.1210/edrv-14-1-3.
- Bikle DD, Oda Y, Tu C-L, Jiang Y. Novel mechanisms for the vitamin D receptor (VDR) in the skin and in skin cancer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2015;148:47-51. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.10.017.
- Komuves L, Oda Y, Tu C-L, et al. Epidermal expression of the full-length extracellular calcium-sensing receptor is required for normal keratino-

- cyte differentiation. *Journal of Cellular Physiology*. 2002;192(1):45-54. doi: 10.1002/jcp.10107.
17. Bikle DD, Chang S, Crumrine D, et al. 25 hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase is required for optimal epidermal differentiation and permeability barrier homeostasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2004;122(4):984-992. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.22424.x.
 18. Tu C-L, Crumrine DA, Man M-Q, et al. Ablation of the calcium-sensing receptor in keratinocytes impairs epidermal differentiation and barrier function. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012;132(10):2350-2359. doi: 10.1038/jid.2012.159.
 19. Oda Y, Uchida Y, Moradian S, et al. Vitamin D receptor and coactivators SRC2 and 3 regulate epidermis-specific sphingolipid production and permeability barrier formation. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009;129(6):1367-1378. doi: 10.1038/jid.2008.380.
 20. Bikle DD, Xie Z, Tu C-L. Calcium regulation of keratinocyte differentiation. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2014;7(4):461-472. doi: 10.1586/eem.12.34.
 21. Bikle DD, Elalieh H, Welsh J, et al. Protective role of vitamin D signaling in skin cancer formation. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2013;136:271-279. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.09.021.
 22. Caini S, Boniol M, Tosti G, et al. Vitamin D and melanoma and non-melanoma skin cancer risk and prognosis: A comprehensive review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2014;50(15):2649-2658. doi: 10.1016/j.ejca.2014.06.024.
 23. Hu L, Bikle DD, Oda Y. Reciprocal role of vitamin D receptor on β -catenin regulated keratinocyte proliferation and differentiation. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2014;144:237-241. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.002.
 24. Luderer HF, Gori F, Demay MB. Lymphoid enhancer-binding factor-1 (LEF1) interacts with the DNA-binding domain of the vitamin D receptor. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(21):18444-18451. doi: 10.1074/jbc.M110.188219.
 25. Malloy PJ, Feldman D. The role of vitamin D receptor mutations in the development of alopecia. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2011;347(1-2):90-96. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.045.
 26. Soleymani T, Hung T, Soung J. The role of vitamin D in psoriasis: a review. *International Journal of Dermatology*. 2015;54(4):383-392. doi: 10.1111/ijd.12790.
 27. Kim M, Kim S-N, Lee Y, et al. Vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2016;8(12):789. doi: 10.3390/nu8120789.
 28. Thacher TD. Nutritional rickets in ichthyosis and response to calcipotriene. *Pediatrics*. 2004;114(1):e119-e123. doi: 10.1542/peds.114.1.e119.
 29. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, et al. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Frontiers in Physiology*. 2014;5. doi: 10.3389/fphys.2014.00151.
 30. Hewison M, Freeman L, Hughes SV, et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *The Journal of Immunology*. 2003;170(11):5382-5390. doi: 10.4049/jimmunol.170.11.5382.
 31. Rolf L, Muris A-H, Hupperts R, Damoiseaux J. Vitamin D effects on B cell function in autoimmunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014;1317(1):84-91. doi: 10.1111/nyas.12440.
 32. Wöbke TK, Sorg BL, Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. *Frontiers in Physiology*. 2014;5. doi: 10.3389/fphys.2014.00244.
 33. Esposito S, Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15(1). doi: 10.1186/s12879-015-1196-1.
 34. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Bmj*. 2017;i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
 35. Zittermann A, Pilz S, Hoffmann H, März W. Vitamin D and airway infections: a European perspective. *European Journal of Medical Research*. 2016;21(1). doi: 10.1186/s40001-016-0208-y.
 36. Chakhtoura M, Azar ST. The role of vitamin D deficiency in the incidence, progression, and complications of type 1 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology*. 2013;2013:1-10. doi: 10.1155/2013/148673.
 37. Zhang J, Li W, Liu J, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and type 1 diabetes mellitus risk: An update by meta-analysis. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2012;355(1):135-142. doi: 10.1016/j.mce.2012.02.003.
 38. Wang J, Lv S, Chen G, et al. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients*. 2015;7(4):2485-2498. doi: 10.3390/nu7042485.
 39. Dizdar O, Simsek Y, Cakir I, et al. Effects of vitamin D treatment on thyroid autoimmunity. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2016;21(1):85. doi: 10.4103/1735-1995.192501.
 40. Sadeghian M, Saneei P, Siassi F, Esmailzadeh A. Vitamin D status in relation to Crohn's disease: Meta-analysis of observational studies. *Nutrition*. 2016;32(5):505-514. doi: 10.1016/j.nut.2015.11.008.
 41. Yang L, Weaver V, Smith JP, et al. Therapeutic effect of vitamin D supplementation in a pilot study of Crohn's patients. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2013;4(4):e33. doi: 10.1038/ctg.2013.1.
 42. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, et al. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2011;82(10):1132-1141. doi: 10.1136/jnnp.2011.240432.
 43. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Jama*. 2006;296(23):2832. doi: 10.1001/jama.296.23.2832.
 44. Alharbi F. Update in vitamin D and multiple sclerosis. *Neurosciences*. 2015;20(4):329-335. doi: 10.17712/nsj.2015.4.20150357.
 45. Patrick RP, Ames BN. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *The FASEB Journal*. 2014;28(6):2398-2413. doi: 10.1096/fj.13-246546.
 46. Spedding S. Vitamin D and depression: A systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. *Nutrients*. 2014;6(4):1501-1518. doi: 10.3390/nu6041501.
 47. Kassi E, Adamopoulos C, Basdra EK, Papavassiliou AG. Role of vitamin D in atherosclerosis. *Circulation*. 2013;128(23):2517-2531. doi: 10.1161/circulationaha.113.002654.
 48. Jaimungal S, Wehmeier K, Mooradian AD, Haas MJ. The emerging evidence for vitamin D-mediated regulation of apolipoprotein A-I synthesis. *Nutrition Research*. 2011;31(11):805-812. doi: 10.1016/j.nutres.2011.09.005.
 49. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(7):1931-1942. doi: 10.1210/jc.2011-0398.
 50. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(5):745. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0237.
 51. Rodríguez AJ, Scott D, Srikanth V, Ebeling P. Effect of vitamin D supplementation on measures of arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Endocrinology*. 2016;84(5):645-657. doi: 10.1111/cen.13031.
 52. Upala S, Sanguankeo A, Congrete S, Jaruvongvanich V. Effect of cholecalciferol supplementation on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2016;50(4):230-235. doi: 10.3109/14017431.2016.1173226.
 53. Hussin AM, Ashor AW, Schoenmakers I, et al. Effects of vitamin D supplementation on endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *European Journal of Nutrition*. 2016;56(3):1095-1104. doi: 10.1007/s00394-016-1159-3.
 54. Zaleski A, Panza G, Swales H, et al. High-dose versus low-dose vitamin D supplementation and arterial stiffness among individuals with prehypertension and vitamin D deficiency. *Disease Markers*. 2015;2015:1-7. doi: 10.1155/2015/918968.
 55. Al Mheid I, Patel R, Murrow J, et al. Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(2):186-192. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.051.
 56. Witte KK, Byrom R, Gierula J, et al. Effects of vitamin D on cardiac function in patients with chronic HF. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(22):2593-2603. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.508.
 57. Obi Y, Hamano T, Isaka Y. Prevalence and prognostic implications of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. *Disease Markers*. 2015;2015:1-9. doi: 10.1155/2015/868961.
 58. Pilz S, Kienreich K, Rutters F, et al. Role of vitamin D in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2012;13(2):261-270. doi: 10.1007/s11892-012-0358-4.
 59. Moukayed M, Grant W. Molecular link between vitamin D and cancer prevention. *Nutrients*. 2013;5(10):3993-4021. doi: 10.3390/nu5103993.
 60. Fleet JC, Desmet M, Johnson R, Li Y. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms. *Biochemical Journal*. 2012;441(1):61-76. doi: 10.1042/bj20110744.
 61. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: An Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*. 2012;33(3):456-492. doi: 10.1210/er.2012-1000.

62. Luo W, Hershberger PA, Trump DL, Johnson CS. 24-Hydroxylase in cancer: Impact on vitamin D-based anticancer therapeutics. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2013;136:252-257. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.09.031.
63. Bøllehuus Hansen L, Rehfeld A, de Neergaard R, et al. Selection of high-quality spermatozoa may be promoted by activated vitamin D in the woman. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(3):950-961. doi: 10.1210/jc.2016-3008.
64. Liu NQ, Hewison M. Vitamin D, the placenta and pregnancy. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2012;523(1):37-47. doi: 10.1016/j.abb.2011.11.018.
65. Sayegh L, Fuleihan GE-H, Nassar AH. Vitamin D in endometriosis: A causative or confounding factor? *Metabolism*. 2014;63(1):32-41. doi: 10.1016/j.metabol.2013.09.012.
66. Cho S, Choi YS, Yim SY, et al. Urinary vitamin D-binding protein is elevated in patients with endometriosis. *Human Reproduction*. 2011;27(2):515-522. doi: 10.1093/humrep/der345.
67. Jia X-Z, Wang Y-M, Zhang N, et al. Effect of vitamin D on clinical and biochemical parameters in polycystic ovary syndrome women: A meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2015;41(11):1791-1802. doi: 10.1111/jog.12793.
68. He C, Lin Z, Robb S, Ezeamama A. Serum vitamin D levels and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2015;7(6):4555-4577. doi: 10.3390/nu7064555.
69. Krul-Poel YHM, Snackey C, Louwers Y, et al. The role of vitamin D in metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *European Journal of Endocrinology*. 2013;169(6):853-865. doi: 10.1530/eje-13-0617.
70. Fang F, Ni K, Cai Y, et al. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2017;26:53-60. doi: 10.1016/j.ctcp.2016.11.008.
71. Pal L, Zhang H, Williams J, et al. Vitamin D status relates to reproductive outcome in women with polycystic ovary syndrome: Secondary analysis of a multicenter randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(8):3027-3035. doi: 10.1210/jc.2015-4352.
72. Principi N, Bianchini S, Baggi E, Esposito S. Implications of maternal vitamin D deficiency for the fetus, the neonate and the young infant. *European Journal of Nutrition*. 2012;52(3):859-867. doi: 10.1007/s00394-012-0476-4.
73. Zhou S-S, Tao Y-H, Huang K, et al. Vitamin D and risk of preterm birth: Up-to-date meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2017;43(2):247-256. doi: 10.1111/jog.13239.
74. Lu M, Xu Y, Lv L, Zhang M. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2016;293(5):959-966. doi: 10.1007/s00404-016-4010-4.
75. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Bmj*. 2013;346(mar26 4):f1169-f1169. doi: 10.1136/bmj.f1169.
76. Wei S-Q, Qi H-P, Luo Z-C, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2013;26(9):889-899. doi: 10.3109/14767058.2013.765849.
77. Зазерская И.Е., Шелепова Е.С., Ширинян Л.В., Кузнецова Л.В. Витамин D и гестационные риски // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – Т. 19. – №2. – С. 48. [Zazerskaja IE, Shelepova ES, Shirinjan LV, Kuznecova L. Vitamin D i gestatsionnye riski. Osteoporosis and bone diseases. 2016;19(2):48. (In Russ.)] doi: 10.14341/osteo2016248-48.
78. Cooper C, Harvey NC, Bishop NJ, et al. Maternal gestational vitamin D supplementation and offspring bone health (MAVIDOS): a multicentre, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016;4(5):393-402. doi: 10.1016/s2213-8587(16)00044-9.
79. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Turner N, et al. Effects of vitamin D in skeletal muscle: falls, strength, athletic performance and insulin sensitivity. *Clinical Endocrinology*. 2014;80(2):169-181. doi: 10.1111/cen.12368.
80. Wang Y, DeLuca HF. Is the vitamin D receptor found in muscle? *Endocrinology*. 2011;152(2):354-363. doi: 10.1210/en.2010-1109.
81. Girgis CM, Mokbel N, Cha KM, et al. The vitamin D receptor (VDR) is expressed in skeletal muscle of male mice and modulates 25-hydroxyvitamin D (25OHD) uptake in myofibers. *Endocrinology*. 2014;155(9):3227-3237. doi: 10.1210/en.2014-1016.
82. Pojednic RM, Ceglia L, Olsson K, et al. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and vitamin D3 on the expression of the vitamin D receptor in human skeletal muscle cells. *Calcified Tissue International*. 2014;96(3):256-263. doi: 10.1007/s00223-014-9932-x.
83. Buitrago C, Pardo VG, Boland R. Role of VDR in 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3-dependent non-genomic activation of MAPKs, Src and Akt in skeletal muscle cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2013;136:125-130. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.02.013.
84. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, et al. The effect of vitamin D on falls: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(10):2997-3006. doi: 10.1210/jc.2011-1193.
85. Лесняк ОМ, Никитинская ОА, Торопцова НВ, Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бордакова ЕВ и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53. – №4. – С. 403–408. [Lesnyak OM, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, et al. The Prevention, Diagnosis, and Treatment of Vitamin D and Calcium Deficiencies in the Adult Population of Russia and in Patients with Osteoporosis (According to the Materials of Prepared Clinical Recommendations). *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):403. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2015-403-408.
86. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы Эндокринологии. – 2016. – Т. 62. – №4. – С. 60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya JE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl201662460-84.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Пигарова Екатерина Александровна, к.м.н. [Ekaterina Pigarova, M.D., Ph.D.]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11 [address: 11, Dm. Ul'yanova str., Moscow, Russian Federation, 117036]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Петрушкина Александра Александровна [Alexandra Petrushkina, M.D.]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-5457>; eLibrary SPIN: 1970-2811; e-mail: a.petrushkina@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D // Остеопороз и остеопатии. — 2017. — Т. 20. — №3. — С.90-101. doi: 10.14341/osteo2017390-101

TO CITE THIS ARTICLE:

Pigarova EA, Petrushkina AA. Non-classical effects of vitamin D. *Osteoporosis and bone diseases*. 2017;20(3):90-101. doi: 10.14341/osteo2017390-101